Aus dem Pharmakologischen Institut der Martin Luther-Universität
Halle-Wittenberg
Stellvertr. Direktor: Professor Dr. med. O. Geßner

Zur Frage der Entgiftung des Thalliums

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Gerhart Urban
aus Merseburg a. S.

Halle (Saale) 1936

Eduard Klinz Buchdruck-Werkstätten Halle (Saale), Dölauer Straße 14

Aus dem Pharmakologischen Institut der Martin Luther-Universität
Halle-Wittenberg
Stellvertr. Direktor: Professor Dr. med. O. Geßner

Zur Frage der Entgiftung des Thalliums

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Gerhart Urban
aus Merseburg a. S.

Halle (Saale) 1936

Eduard Klinz Buchdruck-Werkstätten Halle (Saale), Dölauer Straße 14

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg

Dekan: Prof. Dr. W a l c h e r

Referenten: Priv. Doz. Dr. P o h l e
Prof. Dr. G e ß n e r

Prüfungstag: 25. Juni 1936

Dem Andenken meines Vaters gewidmet!

Trotz zahlreicher eingehender Untersuchungen über die Aufnahme und Ausscheidung des Thalliums, über seine Heil- und Giftwirkungen, sowie über die Möglichkeit seiner Entgiftung, ist besonders die letzte Frage noch keineswegs befriedigend geklärt. Gerade die Entgiftung besitzt aber erhebliche praktische Bedeutung, da das Thallium sowohl zu medizinischen Zwecken als auch zur Schädlingsbekämpfung ausgedehnte Verwendung findet, und dabei immer wieder Vergiftungen vorgekommen sind.

Die medizinische Brauchbarkeit des Thalliums wurde bei ersten tastenden Versuchen entdeckt, die man bei Syphilis-, Ruhr- und Krebskranken, sowie besonders bei Schwindsüchtigen, anstellte. Man machte dabei die Beobachtung, daß bei mit Thallium behandelten Kranken Haarausfall eintrat, eine Wirkung, die sich klinisch als verwertbar erwies. So gelangte man zu der auch heute noch bestehenden Indikation für Thallium bei menschlichen Pilzerkrankungen, wie andererseits die Homöopathen nach dem Grundsatz „similia similibus" Thallium in entsprechenden Verdünnungen als haarwuchsförderndes Mittel gebrauchen.

Über die Eignung des Thalliums bei der Behandlung der Mikrosporie, Trichophytie und des Favus zur Enthaarung sind die Meinungen geteilt. In Rußland, wo der Favus geradezu in Epidemien auftritt, wird Thallium als Enthaarungsmittel in reichem Maße gebraucht, was infolge der Einfachheit der Handhabung und bei dem Mangel an Röntgenapparaten nicht verwunderlich erscheint. Auch in Amerika benutzt man bei Dermatomykosen Thalliumsalze. Aus beiden Ländern wird über ihre Brauchbarkeit günstig berichtet.

In Deutschland haben sich besonders Buschke und Mitarbeiter für die Verwendung von Thalliumazetat bei Pilzerkrankungen eingesetzt. Ihnen verdanken wir ausgedehnte Untersuchungen über dieses Mittel. Erwähnt sei, daß Buschke noch 1925 schreibt, Thallium sei wegen seiner außerordentlichen Giftigkeit nur mit äußerster Vorsicht anzuwenden. Die therapeutische Gabe liege nahe der toxischen, und das mache Thallium vollends ungeeignet für die Anwendung am Menschen. Aber schon ein Jahr später führt er aus, daß Thallium im Kindesalter unbedenklich sei, neuerdings bei Mikrosporie und Trichophytie zur Erzeugung von Haarausfall wieder angewendet werde und sich in seiner Kinderabteilung gut bewährt habe. Buschke schildert, daß Thallium von Erwachsenen schlecht vertragen wird, weil die therapeutische Gabe bereits schädlich wirke, und fährt fort: „Dagegen haben die an Tausenden von Kindern mit der Thallium-Epilation erzielten Erfolge gezeigt, daß das Mittel bis zu einem gewissen Alter gut verwendet werden kann, und daß bei richtiger Dosierung und Auswahl nur ganz gesunder, nicht unterentwickelter oder unterernährter Kinder nennenswerte Schädigungen kaum vorkommen". Buschke schreibt: „Die Hauptdomäne für therapeutische Thalliumanwendung stellen die Haarpilzerkrankungen Trichophytie, Mikrosporie und Favus, bei denen die Enthaarung mittels

Thallium gewissermaßen im Wettbewerb mit der Röntgenpilation steht." Als Vorsichtsmaßregeln hält er folgendes für notwendig: Erstens sollen die Kinder nicht über 12 Jahre alt sein, zweitens nie mehr als 8 mg Azetat pro kg Körpergewicht erhalten, ferner darf das Thallium nur innerlich und in einmaliger Gabe verabreicht werden, und schließlich darf eine Wiederholung nicht vor 8 Wochen stattfinden.

Die Gefährlichkeit des Thalliums ist aus diesen Vorschriften schon erkennbar, und andere Autoren stehen seiner Anwendung weitaus skeptischer gegenüber. So ist im Lehrbuch „Haut- und Geschlechtskrankheiten" von Arzt-Zieler zwar die Thalliumbehandlung nach Buschke aufgenommen, aber gleichzeitig hinzugesetzt worden, daß die Röntgenenthaarung unschädlicher ist. Das hat seinen Grund darin, daß zahlreiche Fälle von Thalliumvergiftungen, z. T. mit tödlichem Ausgang, als Folge medizinaler Anwendung beschrieben worden sind. Einige davon sollen hier angeführt werden. Es handelt sich dabei teilweise um fehlerhafte Indikationsstellungen, Überdosierung, Versehen und falsche Anwendungsweise, doch sind auch bei Innehaltung der Richtlinien von Buschke Fälle mit schwersten Vergiftungserscheinungen beobachtet worden.

Aus der homöopathischen Praxis beschreibt Starkenstein-Langecker einen Fall als Folge einer Verwechslung. Es war Thallium D 3 in Tabletten zu 0,1 g zur Anregung des Haarwuchses verordnet worden. Durch den homöopathisch nicht vorgebildeten Apotheker wurde ein Thallium-Depilatorium von Kahlbaum C (= 3. Stärke) verabfolgt. Der Kranke bekam durch die 1,1 g Thallium eine schwere Vergiftung, bei der nach 3 Monaten immer noch Thallium im Harn nachweisbar war.

Über eine andere Vergiftung von der Haut aus berichtet Sluyters. Ein 19-jähriges Mädchen war wegen Favus mit einer 5 %igen Thalliumazetatsalbe behandelt worden. Das schwere Vergiftungsbild ging mit Urämie, Albuminurie, Herzerscheinungen, Schmerzen und Bewegungsstörungen der unteren Extremitäten, sowie seelischen Veränderungen einher.

Drei tödliche Vergiftungen mit Thallium wurden von Merkel beschrieben. Drei Knaben im Alter von 10, 11 und 12 Jahren erhielten wegen Mikrosporie Thallium. Sie kamen ad exitum, obwohl weitaus weniger Thalliumazetat, als dem Dosierungsschema von Buschke entsprach, in fraktionierten Dosen zur Anwendung gekommen war.

Eine Zusammenstellung über die medizinalen Vergiftungen in Amerika von Munch wird weiter unten Erwähnung finden.

Es ist nicht verwunderlich, daß Autoren, wie Heuck und v. Zumbusch, daher die Thalliumbehandlung gänzlich ablehnen, selbst wenn in anderen Ländern angeblich Tausende von Kindern erfolgreich damit behandelt worden sind. v. Zumbusch bemerkt dazu in seinem Lehrbuche: „Vor der Epilation mit Thallium, die besonders in Rußland viel geübt wird, weil sie bequem ist und keine Röntgentechnik erfordert, muß dringend gewarnt werden, sie ist trotz allen Lobpreisungen gefährlich und hat schon viel Schaden, selbst Todesfälle verschuldet."

Der Ansicht Heuck's und v. Zumbusch's folgend, wird in der Universitäts-Hautklinik zu Halle (Dir. Prof. Dr. Grouven †) auf die Behandlung der Dermatomykosen mit Thallium verzichtet. Die hier letzthin zahlreicher in Erscheinung tretenden Fälle von Mikrosporie bei Kindern wurden ausnahmslos — und mit gutem Erfolge — der Röntgenepilation unterzogen.

Ebenso schließt Karrenberg sein Sammelreferat: „Dem kritischen Beobachter kann nicht entgehen, daß — wohl als unmittelbare Folge der Nebenerscheinungen — die anfängliche Begeisterung für die Epilation mittels Tl mehr und mehr geschwunden ist; die Stimmen, welche Tl-Verwendung überhaupt ablehnen, mehren sich offenbar."

Noch größeres Interesse als diese medizinalen Vergiftungen beanspruchen Unglücksfälle, Selbstmorde und Verbrechen, die durch Mittel zur Mäuse- und Rattenvertilgung verschuldet worden sind. Sie haben sich in letzter Zeit auffällig gehäuft. Es handelt sich bei diesen Mitteln zur Schädlingsbekämpfung meist um die von der I. G.-Farbenindustrie hergestellten Zeliopräparate, deren Wirkung auf ihrem Gehalt an Thalliumsulfat beruht. Die Zeliopaste enthält 2,1 % Thallosulfat und gilt als Spezialmittel zur Vertilgung von Ratten und Wühlmäusen. Die Zeliogiftkörner haben ebenfalls einen Gehalt von 2 % Sulfat und werden gegen Haus- und Feldmäuse ausgelegt. Es unterliegt keinem Zweifel, daß die Zeliopräparate außerordentlich wirksam zur Schädlingsbekämpfung sind. Vor den bisher gebräuchlichen Mitteln, wie Phosphorbrei und Strychningetreide, besitzen sie den Vorteil der Geruch- und Geschmacklosigkeit und einer unbegrenzten Haltbarkeit. Ferner unterliegen sie nicht der Verordnung über Gifte, sondern sind gemäß der Spezialitätentaxe für das Deutsche Reich frei verkäuflich. So ist es leicht einzusehen, daß sie mehr und mehr Eingang in die Bevölkerung finden und die genannten älteren Mittel zurückdrängen. Die andere Folge ist allerdings, daß sich auch Vergiftungen mit Zeliopräparaten mehren, hervorgerufen durch Fahrlässigkeit oder auf Grund von Verwechslungen. Auch zu Selbstmorden und zu verbrecherischen Anschlägen werden sie benutzt.

Einige dieser Vergiftungsfälle sollen kurz erwähnt werden.

Zunächst sei die oben schon erwähnte Statistik aus Amerika von Munch hier angeführt. Sie zählt auf:

Gewerbliche Thallium-Vergiftungen:	12 Erkrankungen, davon 0 Todesfälle
Medizinale Thallium-Vergiftungen:	
Von 8006 mit Thalliumazetat behandelten Kindern trotz Beobachtung aller Vorsichtsmaßregeln	447 Vergiftungen, davon 8 Todesfälle
Infolge unkorrekter Verschreibung	33 Vergiftungen, davon 22 Todesfälle

Sonstige Anwendung von Thallium, z. B. als Unguentum	59 Vergiftungen, davon	0 Todesfälle
Bzw. intern	153 Vergiftungen, davon	1 Todesfall
Mord, Selbstmord	53 Vergiftungen, davon	10 Todesfälle
Durch Tiervernichtung entstanden	21 Vergiftungen, davon	5 Todesfälle
Insgesamt:	778 Vergiftungen, davon	46 Todesfälle

Aus dieser Zusammenstellung ergibt sich, daß neben medizinalen Vergiftungen auch solche mit Schädlingsvertilgungsmitteln reichlich vorkommen, und daß 6 % aller Thalliumvergiftungen tödlich auslaufen, eine Zahl, die zu denken gibt.

Auf einen interessanten Fall fahrlässiger Vergiftung sei noch besonders hingewiesen, den Geßner beschrieben hat. Es handelt sich um eine gleichzeitige Strychnin- und Thalliumvergiftung. Ein $2\,^1/_2$-jähriges Kind hatte Giftweizenkörner gegessen und war nach Auftreten tonisch-klonischer Krämpfe an Atemlähmung und Herzstillstand gestorben. Die Untersuchung ergab, daß das Kind neben frisch ausgelegten Thalliumkörnern noch von früher her daliegenden Strychninweizen zu sich genommen hatte.

Eine Massenvergiftung mit Thallosulfat beschreibt Munch. Diese kam infolge einer Verwechslung zustande. Thalliumhaltige Gerste, die aus einem Diebstahl stammte, wurde von 2 Familien zur Ernährung verwandt. Im ganzen aßen 31 Personen davon. 22 Personen erkrankten schwer mit den Zeichen Übelkeit, Schmerzen in Leib und Beinen, späterhin Haarausfall. 6 davon starben.

Daß dabei unter Umständen langwierige Vergiftungserscheinungen auftreten können, beschreibt Heinichen unter Hinweis auf die Veröffentlichung von Deutsch. Bei dem Selbstmordversuch trat Gastritis, Polyneuritis, Lähmung der unteren Extremitäten, Herzstörungen, Abmagerung, Schlafstörung und Haarausfall ein, und 5 Monate nach der Erkrankung bestand noch eine schlaffe Lähmung beider Beine.

Daß Thalliumsalze bei ihrer hohen Giftigkeit auch zu Verbrechen benutzt werden würden, stand zu erwarten. Goroncy und Berg berichten über einen solchen Mordfall, der als dritter bekannt geworden sein dürfte. Danach verstarb ein völlig gesunder Mann ohne erkennbare Todesursache. Die vorgenommene Obduktion brachte keine Klärung. Dagegen glückte chemisch und spektrographisch der Nachweis von Thallium. Inzwischen sind von Krsek zwei weitere Mordfälle aus Böhmen berichtet worden. Es wurde den Opfern Zeliopaste zu Getränken beigemischt, und beidesmal konnte die Sektion die Ursache nicht aufdecken, wohl aber die chemische Untersuchung.

Nach der Besprechung der verschiedenen Vergiftungsursachen soll nun ganz kurz auf das Vergiftungsbild eingegangen werden.

Nach Buschke und Mitarbeitern haben die Thalliumverbindungen ihren Angriffspunkt am vegetativ-endokrinen System. Man unterscheidet eine akute und chronische Thalliumvergiftung, doch

gehen die Erscheinungsbilder beider sehr ineinander über. Im akuten Stadium stehen bei Mensch und Wirbeltieren gastroenteritische, neuritische und nephritische Erscheinungen im Vordergrund. Erbrechen und blutig-schleimige Durchfälle, Darmkoliken, ferner Nierenschädigungen in Form von Nierenblutungen, Anurie oder Albuminurie und Gangstörungen, außerdem Ataxien, tonisch-klonische Krämpfe, Myalgien und Arthralgien kommen häufig zur Beobachtung. Der Tod tritt durch Herz- oder Atemlähmung ein. Seltener beobachtet werden Blepharitis, Konjunktivitis, Hauterytheme und -blutungen, Herz- und Leberschädigungen. Als das sichtbarste Zeichen einer mehr chronischen Tl-Wirkung ist beim Menschen die Alopecie in allen Fällen, die nicht tödlich verlaufen, anzusehen.

Von Versuchstieren eignen sich für die künstliche Erzeugung der Haarlosigkeit nach Buschke am besten Ratten, die längere Zeit mit Thalliumsalzen gefüttert werden. Es gelingt, mit Thallium bei Ratten eine völlige Kahlheit zu erzielen.

Die schädliche Beeinflussung des endokrinen Apparates durch Thallium zeigt sich in Wachstums- und Entwicklungshemmungen, z. B. blieben Kaulquappen in Wachstum und Metamorphose unter Tl-Gaben zurück. Der Einfluß von Schilddrüse und Thymus wird also hintangehalten. Zufütterung von Thymus setzt die Giftwirkungen des Thalliums herab und führt bei Wirbeltieren schneller die Enthaarung herbei. Als Ausdruck einer Schädigung der Nebenschilddrüsen und des durch sie beeinflußten Kalk- und Phosphatstoffwechsels fand man pathologisch-anatomisch Veränderungen der Knochen, die dem Bilde der Rhachitis, manchmal auch dem der Ostitis fibrosa entsprachen. Auch Schilddrüse, Nebennieren und Keimdrüsen waren geschädigt. Beim Menschen werden bei Thalliumvergiftungen daher häufig Störungen sexueller Art, Impotenz und Sistieren der Menses beobachtet. Bei der Maus wird der Brunst- und Ovarialzyklus gehemmt. Zufütterung von Follikulin und Hypophysenvorderlappenhormon hebt diese Tl-Wirkung auf.

Mehr chronische Schäden durch Thallium sind Linsentrübungen nach Art der Katarakte und entzündlich-proliferative Veränderungen am Magen, die gelegentlich gewächsartigen Charakter aufweisen. Zu Erosionen und entzündlichen Prozessen des Magens kann es schon bei einmaliger Tl-Darreichung kommen. Veränderungen des Knochenmarks mit Beeinträchtigung des blutbildenden Gewebes seien der Vollständigkeit halber angeführt.

Beim Menschen spielen außerdem Erscheinungen von seiten des Nervensystems eine hervorragende Rolle. Man findet Abgeschlagenheit, Kopfschmerz, Reizbarkeit, Schlafstörungen und Anzeichen depressiver oder manischer Art, weiter Störungen choreatischer oder encephalitischer Natur. Sehnervenschwund und Gesichtsfeldbeschränkungen sind beschrieben worden, ferner Tachykardie als Ausdruck einer Sympathikusreizung. All das deutet auf eine Störung des Nervensystems hin.

Pathologisch-anatomisch ist in akuten Fällen außer den Zeichen einer Gastroenteritis meist kein Befund zu erheben, in chronisch

verlaufenden finden sich Schädigungen der inkretorischen Organe, dazu Leber-, Herz- und Nierendegenerationen.

Nachdem wir das Vergiftungsbild kennengelernt haben, wollen wir uns nun den Mitteln zuwenden, die zur Entgiftung bisher angewandt und empfohlen worden sind. Da, wie bereits erwähnt, Thalliumsalze eine Schädigung des gesamten endokrinen Systems hervorrufen, hat man zunächst daran gedacht, durch verschiedenartige inkretorische Stoffe die Tl-Vergiftung zu heilen.

In erster Linie ist Epithelkörperchensubstanz empfohlen worden, weil bei der Thalliumvergiftung eine Unterfunktion der Beischilddrüsen und mit ihr eine Überempfindlichkeit der Nerven auftritt. Die Erfolge waren aber nicht eindeutig. Daß weiter Schilddrüse keinen wesentlich entgiftenden Einfluß ausüben kann, hat Cooper gezeigt. Ähnliches berichtet Buschke über Thyroxin. Hypophysenhormone scheinen die Giftigkeit des Thalliums eher zu erhöhen. Von Eierstocks- und Hodensubstanz sah Vásárhelyi keinerlei entgiftende Wirkung beim Tier, ebensowenig v. Berde, der allerdings Schild- und Beischilddrüsengabe immerhin nicht von der Hand weist. Nebennierenrindenextrakte sind von Ciambellotti erprobt und empfohlen worden. Er sah an Kaninchen und Hunden, die schwere Anzeichen der Thalliumvergiftung aufwiesen, nach Zufuhr von Cortical angeblich Besserung. Der Eintritt der Alopecie konnte jedoch nicht damit verhindert werden. Ciambellotti glaubt, die Corticaltherapie auch für Menschen empfehlen zu können. Schließlich ist auch die Insulintherapie versucht worden. Günstige Ergebnisse liegen darüber nicht vor.

Nach Hesse haben sich die verschiedenen Hormonpräparate als völlig unwirksam erwiesen. Das einzige Präparat dieser Art, das in gewissem Umfange für die Entgiftung von Thallium brauchbar sein soll, ist Thymussubstanz, die nach experimentellen Feststellungen von Vásárhelyi und v. Berde den Haarausfall zwar beschleunigt, die allgemeinen Giftwirkungen jedoch vermindert, weshalb gleichzeitige Anwendung von Thymoglandol bei Tl-Enthaarung befürwortet werden kann. Daß Kinder Thallium besser vertragen als Erwachsene, will man im Zusammenhang damit im Sinne einer guten Thymusfunktion deuten.

Ebenso wenig wie mit Hormonpräparaten sind die mit chemischen Mitteln erzielten Erfolge befriedigend.

Buschke hat eine systematische Durchforschung von ca. 20 Thalliumsalzen vorgenommen, darunter das Chlorür, Fluorür und Jodür ausgeprobt, aber alle waren gleich giftig. Weiter haben er und seine Mitarbeiter versucht, durch Einführung organischer Radikale Thalliumverbindungen zu schaffen, die bei guter Wirksamkeit keine schädlichen Nebenwirkungen entfalten. Buschke unternahm Versuche mit einem bromierten Thalliumdimethylat ($Tl{<}^{CH_3}_{CH_3}{>}Br$) mit dem Ergebnis, daß zwar die Giftigkeit dieses Salzes sich um das 10-fache

verringerte, daß aber im selben Maße die therapeutische Wirksamkeit zurückging.

Weiter sind eine Reihe von Gegenmitteln versucht worden.

Neben der üblichen symptomatischen Therapie empfiehlt Munch milchsaures Kalzium. Andere Autoren haben Chlor- und Bromnatrium verabreicht. Am häufigsten werden als Gegenmittel Jodalkalien und Schwefelpräparate angewendet, und zwar hier besonders das Thiosulfat. Aber auch über deren Wirksamkeit gehen die Meinungen erheblich auseinander.

Bei der von Munch beschriebenen Massenvergiftung erhielten die Patienten neben Milch, Glukose und Morphium Natriumthiosulfat. In sechs schweren Fällen war diese Behandlung vergeblich. Die übrigen Kranken bekamen in großen Dosen intravenös Jodkali und Jodnatrium zugeführt, dazu milchsaures Kalzium, viel Flüssigkeit und Glukose. Vom fünften Tage ab wurde Natriumthiosulfat intravenös gespritzt, „um die Ausscheidung des im Leibe festgehaltenen Thalliums zu unterstützen". „Durch diese Behaudlung konnten die lebenden Patienten gerettet werden". Weiter blieb ein neunzehnjähriges Mädchen nach intravenöser Zufuhr von Natriumthiosulfat am Leben, und so kommt Munch zu der Feststellung, daß Gegenmittel für die Thalliumvergiftung (also in erster Linie Jodalkalien und Thiosulfat), bei acht Personen erfolgreich waren.

Mit Natriumthiosulfat intravenös behandelten in neuerer Zeit ferner González Uruena und Buzzo ihre Fälle, letzterer mit sehr gutem Erfolg. Auch Buschke und Mitarbeiter versuchten Thallium mit Jodalkalien und mit schwefelhaltigem Detoxin zu entgiften. Ihre Versuche schlugen indeß fehl, ebenso versagt bei ihnen Thiosulfat, das sie, angeregt durch die Ergebnisse russischer Forscher, ausprobierten. Die mit Thallium und Thiosulfat behandelten Mäuse gingen ein. Trotzdem empfiehlt Buschke, diese Versuche fortzusetzen.

Andere Autoren betrachten demgegenüber die schwefelhaltigen Stoffe, zu denen neuerdings noch thioessigsaures Strontium gekommen ist, als ganz wertlos, so erklärt z. B. Sapienza auf Grund seiner Versuche Thiosulfat für unbrauchbar.

Deutsch stellt bei der Beschreibung seines Vergiftungsfalles fest, daß kein wirksames Antidot bekannt ist. Und Hesse schreibt im Handbuch wörtlich: „Entgiftungsversuche, die wegen der therapeutischen Anwendung des Thalliums am Menschen eine besondere Bedeutung besitzen, sind bisher negativ ausgefallen. Natriumthiosulfat, Jodkali, Detoxin sind ebenso unwirksam wie die verschiedenen Hormonpräparate."

Es ergibt sich aus dieser Zusammenstellung, daß zuverlässige Gegenmittel zur Behandlung der Thalliumvergiftung noch nicht aufgefunden sind, daß diese Frage vielmehr noch offen steht, und das war für uns der Anlaß, weiter Versuche auf diesem Gebiet in Angriff zu nehmen.

Methodik.

Unsere Versuche wurden in folgender Weise ausgeführt: Zunächst stellten wir eine Stammlösung her mit einem Gehalt von 1,5 % Thallosulfat, und zwar wählten wir gerade dies Salz, weil erstens die häufigsten Vergiftungen durch die Zeliopräparate zustande kommen, und zweitens zeichnet sich Sulfat durch Beständigkeit und verhältnismäßig gute Löslichkeit aus; es löst sich zu 4 % in Wasser.

Thalliumsulfat ist unseres Wissens im Tierversuch bisher nicht angewandt worden. Buschke und seine Mitarbeiter benutzten hauptsächlich Azetat, das hygroskopisch ist. Man wird beide Salze, was die Wirkung anlangt, einander gleichsetzen können, da der Gehalt an Thallium bei beiden fast derselbe ist. Das Sulfat enthält 80,9 %, das Azetat 77,5 % metallisches Thallium.

Aus dieser Stammlösung stellten wir für unsere Versuche Verdünnungen mit einem Gehalt von 0,15 % her. Nur zu den Vorversuchen wurde eine 0,3 %ige Sättigung genommen, damit die Belastung der Tiere durch das Lösungswasser nicht zu groß wurde. Die Konzentration unserer 0,15 % igen Lösung für Mäuse mag im Vergleich zu Buschke, der bei Ratten eine 2 ‰ ige Thalloazetatlösung benutzte, etwas hoch erscheinen, doch muß man bedenken, daß Buschke durch tägliche Einzelgaben von 0,5 ccm (= 0,1 mg Azetat) zum Futter mehr eine chronische Vergiftung erreichen wollte, um Alopezie hervorzurufen. Uns dagegen kam es darauf an, akute Vergiftungen unserer Mäuse herbeizuführen, um die Möglichkeiten einer Entgiftung prüfen zu können, wozu höhere Thalliumgaben und damit höher konzentrierte Lösungen notwendig waren.

Als Versuchstiere wurden ausnahmslos weiße Mäuse männlichen Geschlechts genommen, die alle in gleicher Weise mit Hafer und gewässertem Brot ernährt wurden. Das Gewicht der Tiere lag immer zwischen 17 g Mindest- und 24 g Höchstgewicht. Buschke freilich bezeichnet als Versuchstiere par excellence nur weiße Ratten, da die weißen Mäuserassen nur vereinzelt oder gar nicht auf Thallium reagieren sollen. Das scheint uns nur betreffs der Alopezie zutreffend zu sein, auf die wir bei unseren Entgiftungsstudien von vornherein verzichteten. Sonst sprachen unsere Tiere auf die Thalliumgaben ausgezeichnet an.

Für jeden Einzelversuch, die Vorversuche ausgenommen, setzten wir 5 Versuchstiere an. Als zählend wurden neben den überlebenden nur die toten Tiere gerechnet, bei denen die Sektion außer den für die Thalliumvergiftung kennzeichnenden Veränderungen keinerlei andere, krankhafte Befunde ergab. Um eine scharfe zeitliche Grenze für „tot“ oder „überlebend“ zu erhalten, wurde auf Grund unserer Beobachtungen ein Zeitraum von 10 Tagen nach der Thalliumzufuhr für genügend erachtet. Alle Tiere, die innerhalb dieser Zeit zugrunde gingen, haben wir als an Thalliumvergiftung ad exitum gekommen betrachtet, während alle anderen für uns die Vergiftung überstanden haben.

Die Verabreichung des Thalliums geschah in allen Fällen in genau gleicher Weise. Es wurde den Mäusen die beabsichtigte Gabe als

0,15 %ige Tl_2SO_4-Lösung mit der Schlundsonde einverleibt, und zwar wählten wir diesen Weg, weil wir im Tierversuch dieselben Bedingungen haben wollten, wie sie bei den Vergiftungsfällen des Menschen gegeben sind. Im übrigen stehen wir hier in Übereinstimmung mit Buschke, der die chronische Vergiftung seiner Ratten ebenfalls durch Fütterung vornimmt und die Einspritzung von Thallium verwirft, wegen der schlechten Enthaarung und der außerordentlich schweren Vergiftungssymptome. Die entgiftenden Substanzen wurden dagegen auf verschiedene Weise verabreicht, was bei den Einzelversuchen genau angegeben ist. Die im folgenden verzeichneten Dosen beziehen sich stets auf 20 g Maus.

Ermittlung der tödlichen Dosis von Thallosulfat.

Es galt zunächst, die bei oraler Einverleibung für die weiße Maus tödliche Gabe an Thalliumsulfat festzustellen. Angaben in der Literatur bestanden darüber anscheinend nicht. Überhaupt sind die Aussagen über die Dosierung von Thalliumsalzen widersprechend. Als einmalige tödliche Gabe sind von Buschke bei subkutaner Verabreichung 0,8 mg Thalloazetat auf 20 g Maus ermittelt worden, eine Zahl, die auch Hesse ins Handbuch übernommen hat. Allerdings hat Buschke früher (1925) selbst eine niedrigere Dosis als tödlich angegeben, nämlich 0,5 mg. Aus dem Zusammenhang ist zu entnehmen, daß sich diese wahrscheinlich auf subkutane Einspritzung bezieht. Wir sehen daraus, daß sich alle Angaben auf subkutane Verabreichung beziehen und nur für Thalloazetat Gültigkeit besitzen. Da der Thalliumgehalt von Azetat und Sulfat annähernd gleich ist, schätzten wir die perorale tödliche Dosis zunächst auf 1,5 mg im Hinblick auf die subkutan letale Dosis von 0,8 mg Azetat auf 20 g Maus. Wir reichten dementsprechend in Vorversuchen einigen Tieren je 1 mg, 1,5 mg und 2 mg Thallosulfat in 0,3 %iger Lösung. Alle Versuchstiere gingen in 2—3 Tagen zugrunde. Sie litten unter Durchfällen, Lähmungen und Krämpfen. Daraufhin gingen wir auf 0,5 und 0,75 mg zurück. Die Tiere, die 0,75 mg erhielten, starben innerhalb 3 Tagen, während die mit 0,5 mg am Leben blieben.

Nach diesen Vorversuchen gaben wir nunmehr 5 Tieren 0,5 mg Tl_2SO_4 in 0,15 %iger Lösung, die von jetzt ab allen Versuchen zugrunde gelegt wurde. Alle Tiere überlebten und zeigten keinerlei Schädigungen. Die Tiere, die dagegen 0,75 mg erhielten, gingen sämtlich zugrunde. Sie zeigten Durchfälle, Ataxien, Lähmungen und tonisch-klonische Krämpfe. Sie waren apathisch und vor dem Tode dyspnoisch. Die Zeit des Überlebens betrug 2, 4, 5 oder 6 Tage. Bei der Sektion fanden sich Entzündungen des Magen- und Darmkanales, sowie anscheinend Nierenschädigungen in Form von Blutungen und Degenerationen. Daraus ergibt sich das klare Bild, daß 0,75 mg bei oraler Zufuhr den Tod herbeiführen, während 0,5 mg unschädlich sind.

Von dieser Grundlage aus haben wir unsere Entgiftungsversuche aufgenommen, und zwar haben wir geprüft:

Phosphat, Jodnatrium, Galle und Natriumthiosulfat.

Entgiftungsversuche.

1. Phosphat.

Zur Behandlung der Thalliumvergiftung ist schon wiederholt Kalk und das in seiner Wirkung ähnliche Hormon der Beischilddrüsen empfohlen worden, so u. a. von Munch und Sluyters.

Nahe gelegt wird eine solche Therapie besonders durch die Befunde von Buschke und Jakobsohn, welche feststellen konnten, daß am isolierten Froschherzen die schädigende Wirkung des Thalliums durch Kalziumzufuhr weitgehend abgeschwächt werden kann. In die gleiche Richtung weisen Versuche von Klopstock, der beobachtete, daß Thalliumzufuhr den Blutkalkspiegel senkt. Außerdem verarmen bei lange fortgesetzter Fütterung damit auch die Gewebe an Kalk, sodaß man bei Tl-vergifteten Tieren ähnliche Bilder wie bei der Rhachitis antreffen kann. Dabei konnte Klopstock nun den bemerkenswerten Befund erheben, daß das Primäre nicht die Störung des Kalkstoffwechsels ist, sondern daß zunächst Störungen im Phosphathaushalt auftreten, die den Erscheinungen des Kalkmangels lange vorausgehen. Es ist sogar so, daß die Kalkspeicherung im Anfange der Tl-Vergiftung normal bleibt und erst allmählich schlechter wird, während die Phosphatverarmung schnell fortschreitet.

Bei den bekannten Beziehungen, die ganz allgemein zwischen Kalk und Phosphat bestehen, und die sowohl bei der Aufnahme im Darm wie bei der Nierenausscheidung und ebenso bei der Rhachitis und der Tetanie zu Tage treten (s. Pohle), lag es danach nahe, zu versuchen, ob eine Zufuhr von Phosphat bei Tl-vergifteten Tieren diese Vergiftung im günstigen Sinne beeinflussen könne.

Die Entgiftungsversuche mittels Phosphat wurden mit einem Phosphatgemisch durchgeführt, das ein pH = 7 aufwies und blutisotonisch war. Zur Herstellung benutzten wir eine 2,05 % ige Lösung von sekundärem Natriumphosphat ($Na_2HPO_4 + 2H_2O$) und eine 1,85 % ige Lösung von primärem Phosphat (NaH_2PO_4), welche beide Isotonie mit 0,9 % iger Kochsalzlösung zeigen. Die primäre Natriumphosphatlösung wurde aus 1,38 g sekundärem Phosphat und 23,3 ccm n-Phosphorsäure, aufgefüllt mit Wasser auf 100 ccm, erhalten. Mischt man nun von der primären Natriumphosphatlösung 17,3 ccm und von der sekundären Natriumphosphatlösung 27,8 ccm zusammen, so hat man eine neutrale, blutisotonische Lösung hergestellt, die in 100 ccm 1,24 g PO_4 enthält.

Mit dieser für die Tiere unschädlichen Lösung wurden sie nach vorhergehender Thalliumgabe behandelt. Den Versuchstieren, die 0,75 mg Thallosulfat erhalten hatten, wurden nach 15 Minuten durch die Schlundsonde 3 und 6 mg PO_4 einverleibt, wobei wir uns von dem Gedanken leiten ließen, unmittelbar nach der Tl-Gabe durch einen starken Phosphatstoß den Organismus gegen das Gift zu schützen.

Streng wurde darauf geachtet, daß in keinem Falle Thallium- und Phosphatlösung insgesamt mehr als 1 ccm ausmachten, um eine Überdehnung des Magens zu verhüten.

Die Versuchstiere überstanden aber die Vergiftung nicht. Sie gingen nach 3, 4, 5 oder 6 Tagen unter dem Bild von Lähmungen, Durchfällen, Krämpfen und schließlich Atemstillstand ein.

In einer zweiten Versuchsreihe wurde PO_4 subkutan gegeben. Auch hier erhielten die Tiere 3 und 6 mg PO_4 unter die Rückenhaut gespritzt. Wir begnügten uns zunächst ebenfalls mit einmaliger Gabe, wählten aber als zeitlichen Abstand zwischen Thalliumgabe und Phosphatüberschwemmung 1 Stunde, um möglicherweise eine verlängerte Wirkungsdauer des Phosphats gegenüber dem langsam resorbierten Thallium zu erzielen. Auch dabei konnte, wie aus nebenstehender Tabelle I hervorgeht, keine wesentliche Entgiftung erreicht werden. Von 10 subkutan behandelten Tieren starben 8, die übrigen überlebten. 1 Maus starb nach 2, eine andere nach 3, die übrigen 6 nach 4 Tagen. Alle Tiere zeigten teils blutige, teils schleimige Durchfälle, einige waren ataktisch, andere hatten tetanische Krämpfe oder Lähmungen. Pathologisch-anatomisch fand sich Darmentzündung bei vielen Tieren. Einige wiesen entzündliche Magenveränderungen und Magenblutungen auf, sonst ergab sich nichts Wesentliches.

Tabelle I.

Entgiftungsversuche mit Phosphat.

Anzahl der Tiere	mg Tl_2SO_4 oral	Zwischenzeit	mg PO_4 oral	mg PO_4 subkutan	Todesfälle in %	Tod nach durchschn. Tagen
5	0,75	15'	3	—	100	5
5	0,75	15'	6	—	100	6
5	0,75	60'	—	3	80	4
5	0,75	60'	—	6	80	3

Trotz der wenig aussichtsreichen Ergebnisse machten wir zum Schluß den Versuch, mit fraktionierten Gaben den Organismus dauernd unter Phosphatwirkung zu halten, wobei gleichzeitig auf gesteigerte Diurese und eine schnellere Ausscheidung des Tl gehofft werden konnte.

Es wurde so vorgegangen, daß eine Stunde nach der oralen Tl-Zufuhr subkutan 1 mg PO_4 gegeben wurde, was nach ca. 3 Stunden wiederholt wurde. An den folgenden Tagen wurde 3 mal täglich 1 mg PO_4 eingespritzt bis zur Höchstmenge von 15 mg, was sich über einen Zeitraum von 6 Tagen erstreckte. Ein Teil der Mäuse ging schon vor Beendigung des Versuchs zugrunde, so nach der 8., 12. und 14. Einspritzung, d. h. nach 3, 4 und 5 Tagen. Zwei Tiere überlebten die letzte Injektion noch, sie starben am 5. und 6. Tag. Bei der Sektion sahen wir neben Magen- und Darmerscheinungen, daß wahrscheinlich auch die Nieren geschädigt waren.

Es bot also auch diese Darreichungsform kein besseres Ergebnis.

2. Jodid.

Als zweites Entgiftungsmittel wurde von uns das Jod-Ion geprüft, welches bekanntlich Thallium noch in verdünnten Lösungen

ausfällt, und welches schon wiederholt versucht worden ist. Es wurde bereits erwähnt, daß Munch mit Jodalkalien eine Entgiftung erreicht zu haben glaubt, während Buschke und Sapienza eine solche nicht feststellen konnten.

Letzterer hat eingehende Untersuchungen über das Verhalten schwer löslicher Tl-Verbindungen im Organismus angestellt, so über das Jodid und Sulfid. Als Hauptgrund für die Unwirksamkeit der Jodalkalien führt er den Umstand an, daß aus löslichen Tl-Salzen schon durch die Chlor-Ionen des Organismus Thallochlorid entsteht. In vitro bildet sich nämlich beim Vermischen von 1 ccm $^n/_{10}$ Thalloazetat-Lösung (= 2,63 %) mit 9 ccm Serum von Rind, Meerschweinchen oder Kaninchen ein Niederschlag von Thallochlorid, der in viel Wasser löslich ist. In vivo zeigten Meerschweinchen und Kaninchen bei subkutaner Einspritzung von 1 ccm 1 % iger Thalloazetat-Lösung an der Einstichstelle eine Abscheidung von Thallochlorid. Orale Darreichung von Tl-Salzen, die löslich sind, führt nach Sapienza ebenso zur Bildung von Tl-Chlorid, welches mit den Fäces ausgeschieden wird. Ob bei intravenöser Zufuhr sich Thallochlorid bildet, erscheint ihm zweifelhaft, da hierbei die Löslichkeitsgrenze, die im Serum bei $1\,^0/_{00}$ liegt, nicht überschritten wird. Bei subkutaner, intramuskulärer und peroraler Darreichung sieht er aber die Abscheidung von Chlorür als erwiesen an und glaubt, daß die Schwierigkeiten bei der Entgiftung der Tl-Verbindungen wesentlich darauf zurückzuführen sind, daß auch noch entionisierte Tl-Salze ihre Giftigkeit behalten. Als weitere Stütze seiner Ansicht führt er an, daß im Körper etwa gebildetes Thallium-Jodür wie auch -Sulfür an Giftigkeit hinter den löslichen Tl-Salzen nicht zurücksteht. Zum Beweise dessen führte er Untersuchungen an Kaninchen und Meerschweinchen durch, denen er Thallojodid einverleibte. Dieses ist 70 mal weniger löslich als Thallochlorid. Es zeigte sich jedoch, daß es bei intravenöser Beibringung zusammen mit Gelatine als Schutzkolloid fast ebenso giftig wirkt wie das Chlorür. Auch bei subkutaner Darreichung verschwindet das Jodthallium allmählich aus der Umgebung der Einstichstelle, was seine fortschreitende Aufsaugung beweist.

Obwohl diese Befunde Sapienzas nicht sehr ermutigend waren, schien uns damit aber die Frage der Brauchbarkeit des Jod-Ions noch nicht endgültig entschieden, da die Fällungsverhältnisse des Thallochlorids unseres Erachtens noch eingehenderer Untersuchungen bedürfen. Ehe wir an die Tierversuche mit Jodalkalien herangingen, unterzogen wir daher zunächst die Angaben Sapienzas über die Fällung des Thalliums als Chlorid einer Nachprüfung.

Wir verwendeten bei den Versuchen in vitro eine 0,5 % ige Salzsäure, vermutlich die Konzentration, die im Magen kleiner Nager herrscht, und setzten hierzu im Verhältnis 1:10 Thalliumlösungen verschiedener Sättigung. Auch das kommt sicherlich den normalen Bedingungen nahe; denn es wurde ja dem einzelnen Tier das Thallium durchschnittlich als 0,5 ccm Lösung verabreicht, um dann im Magen schätzungsweise mit dem 10 Teil 0,5 % iger Salzsäure zusammenzutreffen. Es ergab sich, daß mit 1 ccm 0,5 % iger HCl aus der

10-fachen Menge einer 0,025 %, 0,05 %, 0,1 %, 0,15 %, 0,25 % und 0,5 % Thallosulfat-Lösung überhaupt kein Thallochlorid gefällt wurde. Erst bei einer Konzentration von 1 % Thalliumsulfat erfolgte durch 0,5 %ige Salzsäure eine Fällung von Thallochlorid. Umgekehrt scheidet erst eine 6-fach stärkere Salzsäure (3 %) aus einer Thallosulfat-Lösung von 1 : 1000 Thallochlorid als leichte, weiße Trübung ab (10 ccm $Tl_2SO_4 + 2$ ccm HCl), diese Fällung ist aber nicht vollständig, sondern nachträglich zugefügtes Natriumjodid bringt noch gelbes Thallojodid zur Abscheidung, ein Beweis, daß nur wenig Thallium als Chlorid gefällt wird. Die Lösung 1 : 10000 Tl_2SO_4 wird durch 3 % HCl überhaupt nicht beeinflußt, während bei denselben Mischungsverhältnissen Thallium durch Jodnatrium glatt gefällt wird. Als Ergebnis der Reagenzglasversuche können wir also feststellen, daß die von uns beim Tier verwendete 0,15 % Thallosulfat-Lösung von einer 0,5 % Salzsäure, wie sie im Magensaft vorhanden ist, nicht gefällt werden kann, sodaß das nachgegebene Natriumjodid sicherlich Thalliumjodid zur Fällung bringt.

Zur weiteren Stützung machten wir noch folgenden Versuch: Um die höchstmögliche Konzentration von Chlor-Ionen im Magensaft zu erreichen, gaben wir 10 Mäusen je einen Tropfen Tinkturae Chinae als Bittermittel mit einem Glasstäbchen auf die Zunge. Die Tiere wurden dann nach einer halben bis dreiviertel Stunde mit Aether getötet. Es war anzunehmen, daß nach dieser Zeit ein Optimum von Magensalzsäure vorhanden sein würde. Nach rascher Eröffnung der Bauchhöhle wurde der Magen nach dem Duodenum zu unterbunden. Nun wurde durch die Speiseröhre des eben getöten Tieres die Schlundsonde eingeführt und 0,5 ccm Wasser, wie es bei Eingabe der Thallosulfat-Lösung als Lösungsmittel mengenmäßig den lebenden Tieren zugeführt wurde, in den Magen eingespritzt. Nach Zurücknahme der Sonde wurde der Oesophagus ebenfalls rasch unterbunden. Die nach beiden Seiten hin abgebundenen Mägen der 10 Tiere wurden herausgenommen und ihre Inhalte in einem Reagenzglas vereinigt. Es ergab sich aus den 10 Mägen 5 ccm Magen- und Spülflüssigkeit, die filtriert wurde. Dem Filtrat, welches deutlich sauer reagierte, wurden jetzt 7,5 mg Tl_2SO_4, in ganz wenig Wasser gelöst, wie sie durchschnittlich im Tierversuch für 10 Tiere zur Anwendung kamen, zugesetzt. Es trat dabei keine Fällung des Tl durch die Chlorionen der Magenspülflüssigkeit auf, was nach den Versuchen in vitro auch nicht zu erwarten war. Die Ausfällung des Tl mit Jodnatrium verlief dagegen glatt.

Wir stehen daher auf dem Standpunkt, daß die Ansicht Sapienzas von der unbedingten Ausfällung der Tl-Salze durch den Organismus als Chlorid zumindest für unsere Versuche mit den dabei verwendeten Salzkonzentrationen keinesfalls als wahrscheinlich gelten kann, sondern vielmehr erwartet werden muß, daß das Natriumjodid das lösliche Tl-Sulfat restlos zur Fällung bringt.

Durch die Wahl der weißen Maus als Versuchstier wurden wir in die Lage gesetzt, mit den angegebenen schwachen Lösungen zu arbeiten, bei denen Fällungen noch nicht eintreten, während Sapien-

z a am Kaninchen und Meerschweinchen höhere Konzentrationen zu verwenden gezwungen war.

Auf Grund aller dieser Erwägungen schien es uns nicht ganz ausgeschlossen, daß unter günstigen Bedingungen Jodalkalien vielleicht doch eine entgiftende Wirkung entfalten, und das umsomehr, als Jod ja außerdem die Fähigkeit besitzt, ganz allgemein die Ausscheidung von Schwermetallen, wie z. B. Blei und Quecksilber, zu begünstigen.

Zu unseren Entgiftungsversuchen benutzten wir das Jodnatrium deswegen, um bei den beabsichtigten hohen Gaben eine etwaige Nebenwirkung durch das Kation, wie sie bei Jodkalium in Form von Herzschädigungen hätte auftreten können, zu vermeiden. Gewählt wurde eine Konzentration von 2,5 %, weil eine solche Lösung einer 0,9 % Kochsalzlösung annähernd isotonisch ist. Wir hofften, auf diese Weise auch bei hohen Jodnatriumgaben unerwünschte, durch Osmose bedingte Nebenerscheinungen fernzuhalten.

Bei der peroralen Verabreichung gaben wir 5 mg, 10 mg und 15 mg Jodnatrium/20 g Maus. Die Tiere erhielten zunächst mit der Schlundsonde die tödliche Dosis von 0,75 mg Tl_2SO_4. Nach 15 Minuten wurde das Jodnatrium in oben stehenden Dosen mit der Sonde nachgegeben, wodurch eine Überschwemmung des Organismus mit der 10-, 20- und 30-fachen Menge des für Tl chemischen Aequivalentes vorgenommen wurde.

Von den Tieren mit 5 mg NaJ gingen sämtliche zugrunde, 2 nach 4 Tagen, die übrigen starben nach 6, 7 und 8 Tagen. Beobachtet wurden schwere blutig-schleimige Durchfälle, Ataxien, Lähmungen, tonisch-klonische Krämpfe der Extremitäten. Der Tod trat nach vorausgegangener Dyspnoe wohl durch Atem- und Herzstillstand ein. Die Tiere, die 10 mg Jodnatrium erhielten, starben ebenfalls, und zwar 2 davon nach 5 Tagen, die anderen nach 2, 3 und 6 Tagen. Die mit noch höheren Jodgaben von 15 mg behandelten Mäuse gingen sämtlich in kürzerer Zeit ein. Eine Maus starb am selben Tage, 3 am nächsten, die letzte nach 6 Tagen. Es sei bemerkt, daß bei 2 Versuchstieren die Gesamtmenge von Thallium- und Jodlösung, zwischen deren Darreichung natürlich der Zeitraum von 15 Minuten lag, hier ausnahmsweise 1,08 ccm betrug. Das Vergiftungsbild verlief unter allgemeiner Muskellähmung, Dyspnoe und Atemlähmung. Auf Grund der Sektionsbefunde glauben wir, daß bei den Tieren, die diese hohen Jodgaben bekamen, gleichzeitig Schädigungen durch das Jodnatrium gesetzt wurden. Es fanden sich nämlich neben den üblichen Zeichen von Gastroenteritis mehr oder weniger ausgedehnte, hellgelbe, klare Pleuraexsudate, sowie kleinere pneumonische oder ödematöse Bezirke in den unteren Lungenpartien.

Eine zweite Reihe von Mäusen erhielt das Jodnatrium subkutan, die Ergebnisse waren aber ebenso unbefriedigend. Während uns beim ersten Versuche die Absicht leitete, das Thallium vor der Resorption vom Magen-Darm aus als unlösliches Jodthallium auszufällen, hofften wir hier, das Thallium nach der Aufnahme innerhalb des Kreislaufes zu entgiften. Wir gaben zu diesem Zweck eine Viertel-

stunde nach der Eingabe des Thalliums eine einmalige subkutane Einspritzung von 5, 10 und 15 mg Jodnatrium.

Von den Tieren, denen 5 mg gespritzt wurden, waren je eines nach 2 und 4 Tagen, 3 nach 6 Tagen tot. Die Krankheitserscheinungen waren wieder die gleichen. Von den Mäusen, denen 10 mg Natriumjodid einverleibt wurden, überlebte eine. Sie hatte indeß vom 3. bis 6. Tag nach der Tl-Eingabe Ataxien und Lähmungen aufzuweisen, ein Zeichen, daß Tl-Wirkungen vorhanden waren. Die anderen starben nach 2, 3, 6 und 7 Tagen. Die letzten 5 Versuchstiere erhielten 15 mg. 4 starben nach einem Tage, eines nach 3 Tagen. Die Sektion ergab als Befund Enteritis, außerdem in mehreren Fällen ausgedehnte Pleuraexsudate mit ödematösen und pneumonischen Lungenpartien, in einem Falle war auch ein Exsudat in der Bauchhöhle vorhanden.

Tabelle II.

Entgiftungsversuche mit Jodid.

Anzahl der Tiere	mg Tl_2SO_4 oral	Zwischenzeit	mg Na J oral	mg Na J subkutan	Todesfälle in %	Tod nach durchschn. Tagen
5	0,75	15'	5	—	100	6
5	0,75	15'	10	—	100*	4
5	0,75	15'	15	—	100*	2
5	0,75	15'	—	5	100	5
5	0,75	15'	—	10	80*	5
5	0,75	15'	—	15	100*	1

Waren die bisherigen Versuche, die in Tabelle II zusammengestellt sind, auf dem Gedanken aufgebaut, durch eine einmalige hohe Joddosis die Entgiftung des Thalliums herbeizuführen, so waren wir bei dem letzten Versuch bemüht, durch kleinere, wiederholte Jodgaben neben der direkten Fällung noch eine bessere Ausscheidung des einmal aufgenommenen Giftes anzustreben. Es kam bei den häufigen Gaben aus technischen Gründen nur subkutane Einverleibung in Frage, und zwar wurden dreimal am Tage je 2 mg NaJ gespritzt, bis zur Gesamtmenge von 20 mg. Die erste Einspritzung erfolgte 1 Stunde nach oraler Darreichung des Thalliumsulfats. Zwecks besserer Abmessung wurde dabei die 2,5 % NaJ-Lösung in 1 % umgewandelt. Sie wurde, damit die Isotonie gewahrt blieb, mit physiologischer Kochsalzlösung entsprechend verdünnt. Von den angesetzten Versuchstieren überlebte auch hier nur eines, die übrigen vier waren nach 4, 5, 6 und 7 Tagen tot. An Vergiftungserscheinungen bestanden bei ihnen schleimige Durchfälle, Bewegungsstörungen, Seitenlage, Lähmungen und dyspnoische Beschwerden. Bei der Sektion waren Darm- und Nierenveränderungen zu sehen.

Wir kommen somit zu dem Ergebnis, daß sich durch Jod zwar der Eintritt des Todes vielleicht zeitlich bestenfalls etwas hinausschieben läßt, und daß gelegentlich ein oder das andere Tier,

*) z. T. wahrscheinlich gleichzeitige Schädigung durch das Natriumjodid.

ähnlich wie beim Phosphat, die Vergiftung übersteht, aber es ist uns nicht gelungen, Bedingungen aufzufinden, die eine sichere Entgiftung ermöglichen. Insoweit erfährt durch unsere Befunde die Ansicht Sapienzas eine Bestätigung.

3. Galle.

Im Vorhergehenden wurde ausgeführt, daß die unlöslichen Thalliumsalze, wie z. B. das Jodid, praktisch dieselbe Giftigkeit besitzen wie die löslichen. Dabei blieb zunächst die Frage offen, durch welche Faktoren ihre Aufnahme vom Magendarmkanal aus ermöglicht wird.

Angesichts der entscheidenden Rolle, welche die Galle bei der Aufnahme anderer schwer resorbierbarer, aber für den Körperhaushalt unentbehrlicher Stoffe spielt, z. B. bei der Resorption von Fetten, von Kalkseifen, kohlensaurem und phosphorsaurem Kalk, schien uns der Gedanke erwägenswert, ob nicht auch die Tl-Aufnahme durch Galle beeinflußt werden könnte, derart, daß unlösliche bzw. lösliche, aber schwer diffusible Tl-Verbindungen durch die Galle in lösliche und leicht resorbierbare Komplexe übergeführt werden, worauf ja nach Wieland die Wirkung der Galle beruht.

Um etwaige Beziehungen dieser Art zwischen Galle und Thallium aufzufinden, konnten zwei Wege beschritten werden. Entweder konnte versucht werden, eine Ausscheidung von Galle in den Darm durch Unterbindung des Gallenganges zu verhindern, um zu prüfen, ob sich auf diese Weise die Giftigkeit des Thalliums vermindert, oder es konnte umgekehrt untersucht werden, ob durch zusätzliche Gallenzufuhr von außen dessen Giftigkeit steigt.

Wir glaubten zunächst, auf dem ersten Wege die besten Resultate erzielen zu können, entschieden uns also für eine operative Ausschaltung des Gallenzuflusses. Das hierbei angewandte Verfahren bedarf einer kurzen Schilderung. In Aethernarkose wurde nach Eröffnung der Bauchhöhle der Netzstrang zwischen Leber und oberem Darmabschnitt freigelegt, wobei der an seinem freien Rande verlaufende Gallengang eben sichtbar wurde. Die Unterbindung wurde mittels einer kleinen Déschamps'schen Nadel durchgeführt, und bei einigen Mäusen wurde der Gallengang oberhalb der Unterbindung außerdem noch durchtrennt, um eine zu starke Stauung zu verhindern. Dann folgte die Bauchdecken- und Hautnaht und die Versorgung der Nahtstelle mit Kollodium und Watte.

Die Ergebnisse der Operation waren jedoch nicht sehr zufriedenstellend, gleichgültig, ob es sich um einfache Unterbindung oder gleichzeitige Durchschneidung und Unterbindung handelte. Weitaus die größte Anzahl der Tiere ging innerhalb weniger Tage zugrunde. Von 24 operierten Mäusen starben in den ersten fünf Tagen 16, in weiteren fünf Tagen 5, und nur drei überlebten endgültig. Die operierten Tiere zeigten, sofern sie einige Tage überlebten, einen deutlichen Ikterus, am Schwanz und den Ohren war die Gelbfärbung besonders ausgeprägt. Der Kot der Tiere war einige Tage nach der

Unterbindung hell, um dann bald wieder braune Farbe anzunehmen. Auch der Harn war gelbbraun gefärbt.

Um zu prüfen, ob die Unterbindung des Choledochus gelungen war, töteten wir ein paar Tage post operationem einige Tiere. Bei der Sektion dieser, wie auch der übrigen toten, ergab sich neben Verklebungen zwischen Leber, Därmen und Bauchdecken eine Erweiterung des Gallenganges und seiner Äste und eine Vergrößerung der Gallenblase durch die Stauung, die bereits die Leber in Mitleidenschaft gezogen hatte, indem sie hier zur Atrophie kleiner Bezirke geführt hatte.

Da die Operationsfolgen sehr eingreifend waren, und die Sterblichkeit, wie eben geschildert, außerordentlich hoch, standen wir bei dem Versuch, Beziehungen zwischen Galle und Tl-Wirkungen festzustellen, vor der Notwendigkeit, den operierten Tieren schon wenige Tage nach dem Eingriff das Thallium zu verabreichen. So gaben wir vier Mäusen am dritten Tage nach der Operation eine Gabe von 0,75 mg Tl_2SO_4. Alle vier waren am nächsten bzw. am übernächsten Tage tot. Das spricht nicht gerade für eine Entgiftung, aber es läßt sich natürlich bei diesen vier Mäusen nicht entscheiden, ob das Tl in seiner Giftwirkung durch die fehlende Galle irgendwie beeinflußt worden ist, oder ob die Tiere, wie die Mehrzahl, einfach den Folgen der Operation erlegen sind.

Ebensowenig kamen wir zu eindeutigen Ergebnissen, als wir den drei Tieren Thallium gaben, die die Operation schon 15, 16 und 19 Tage überstanden hatten. Sie schienen durch den Eingriff nicht geschädigt und bewiesen an sich die Möglichkeit, bei vorsichtigem Vorgehen den Choledochus bei Mäusen zu unterbinden und die Tiere trotz Ikterus am Leben zu erhalten. Sie erhielten 0,75 mg Tl_2SO_4 mit der Sonde und kamen nach 2 Tagen ad exitum. Schlüsse können aus diesem Versuch nicht gezogen werden, weil die Tiere sicherlich durch die Folgezustände des Eingriffes in ihrer Widerstandskraft beeinträchtigt waren. Die Sektion ergab nämlich tiefgreifende Veränderungen im Bauchraum, vor allem starke Verwachsung zwischen Leber, Bauchdecken und Därmen, und große, cystische Aussackungen des Gallenganges. Die Leber war von atrophischen Herden durchsetzt, die Nieren erschienen ebenfalls geschädigt, während die Wundverheilung gut war.

Da wir auf diesem Wege zu keinem greifbaren Ergebnis kamen, wandten wir uns dem anderen Verfahren zu, die Giftigkeit des Thalliums bei wechselnden Gallengaben zu untersuchen.

Die Versuche wurden anfangs mit frischer Ochsengalle, später mit einem Trockenpräparat durchgeführt. Die Mäuse erhielten zuerst eine Gabe frischer Ochsengalle durch die Schlundsonde, nach Ablauf einer Viertelstunde dann Tl-Sulfat. Ochsengalle wurde deswegen gewählt, weil sie besser als Fabrikpräparate den physiologischen Verhältnissen zu entsprechen schien. Da wir von der Vorstellung ausgegangen waren, daß die Galle möglicherweise eine erhöhte Resorption der Tl-Salze vom Magendarmkanal aus bewirken könne, wählten wir als Dosis nicht wie in den anderen Versuchen 0,75 mg Tl_2SO_4, die be-

reits tödlich wirken, sondern wir begannen unsere Versuche mit geringeren Tl-Mengen und gaben je fünf Mäusen 0,5 mg Tl_2SO_4, nachdem diese 15 Minuten vorher 0,1, 0,2, 0,4 und 0,6 ccm frischer Ochsengalle erhalten hatten. Die fünf Tiere, die mit 0,1 ccm Galle behandelt waren, überlebten alle. Von den mit 0,2 ccm Galle behandelten Tieren starben zwei, und zwar nach drei Tagen. Unter den Mäusen, die 0,4 ccm bekommen hatten, waren drei tote zu verzeichnen. Ein Tier starb nach drei Tagen, die beiden anderen nach vier Tagen. Auffällig war dabei, daß auch die beiden überlebenden Tiere Erscheinungen der Tl-Vergiftung zeigten. So war ein Tier am vierten Tage nach der Behandlung apathisch und gelähmt und wies bei Beendigung des Versuches eine diffus über den Rücken verbreitete Alopezie auf, und ebenso zeigte die andere Maus einen geringgradigen Haarausfall am Rücken. Bei der Sektion wurde der übliche Befund der Magendarmentzündung erhoben. Die Tiere hatten unter blutigschleimigen Durchfällen sehr zu leiden gehabt.

Während also bei den Versuchen mit 0,2 ccm und 0,4 ccm Galle ein großer Teil der Tiere erkrankte oder starb, trat bei der noch höheren Gallendosis von 0,6 ccm kein Todesfall ein. Es ergibt sich aus diesen Versuchen also in Übereinstimmung mit unseren Überlegungen, daß sich unter bestimmten Gallengaben tatsächlich Thallium giftiger erweist als bei Abwesenheit von Galle.

Um den Grad der Giftsteigerung festzustellen, wurde weiter geprüft, ob noch geringere Dosen von Tl-Sulfat, etwa 0,4 oder 0,3 mg, bei gleichzeitiger Galledarreichung noch Giftwirkungen hervorrufen können. Während 0,5 mg Tl_2SO_4 unter 0,2 und 0,4 ccm Galle den Tod einiger Tiere herbeiführten, blieben bei obigen Gallenmengen und 0,4 mg Thallosulfat alle 10 Tiere ohne Erscheinungen am Leben; bei 0,1 und 0,6 ccm starb allerdings je ein Tier unter den oft erwähnten Vergiftungserscheinungen. Mit einer noch geringeren Tl-Dosis von 0,3 mg und 0,6 ccm Galle traten Vergiftungserscheinungen nicht mehr auf.

Um sicher zu gehen, daß die Todesfälle nur der Kombinationswirkung Galle + Tl zuzuschreiben waren und nicht schon bei bloßer Galleverabreichung auftraten, wurden je fünf Mäuse mit reiner Galle, und zwar 0,2, 0,4 und 0,6 ccm angesetzt. Obwohl zu diesen blinden Versuchen teilweise auch ältere Tiere im Gewicht über 24 g genommen wurden, zeigte keines der 15 Tiere irgendwelche Schädigung.

Damit wir unsere Untersuchungen mit größeren Gaben von Thallosulfat und Galle fortsetzen konnten, mußten wir uns nach einem anderen Gallenpräparat umsehen, da wir sonst die auf 1 ccm festgesetzte Gesamtmenge von Thalliumlösung und Galle hätten überschreiten müssen. Um dies zu vermeiden, griffen wir auf ein Trockenpräparat der Galle zurück, das wir in den folgenden Versuchen dauernd anwendeten. Es handelt sich um das „Fel tauri depuratum siccum" des Ergänzungsbuches zum D. A. B. Dieses Gallepulver enthält dieselben Bestandteile wie frische Ochsengalle, aus der es gewonnen wird, und kann zur Herstellung gesättigter Lösungen dienen. Es stellt ein gelblich weißes, bitteres Pulver dar, das sich in wenig Wasser

klar löst. An Bestandteilen enthält es, wie die frische Galle, hauptsächlich Tauro- und Glykocholsäure, die an Natrium bzw. Kalium gebunden sind, außerdem Cholin, Glyzerinphosphorsäure und Fleischmilchsäure. Da die Ausbeute beim Herstellungsverfahren etwa 6,5 % beträgt, so entsprechen 6,5 g der gereinigten, trocknen Ochsengalle ungefähr 100 ccm frischer Ochsengalle.

Die ersten mit dem Trockenpräparat vorgenommenen Versuche dienten der Feststellung, ob bei steigenden Gaben die Galle ihre synergistische Wirkung gegenüber dem Thallium beibehält. Gleichzeitig sollte ermittelt werden, bei welcher Dosierung Galle von sich aus Giftwirkungen entfaltet. Vom Tierexperiment her weiß man ja, daß große Mengen von Galle bzw. Gallensäuren Durchfälle, Mattigkeit und Lähmungen hervorrufen und unter heftigen Krämpfen und Asphyxie zum Tode führen. Galle und Gallensäuren haben nämlich die Eigenschaft, hämolysierend zu wirken, und zwar auch innerhalb des Organismus. Es kommt dann zu haemorrhagischen Entzündungen des Darmes, der Pleuren und des Peritoneums. Ebenso erleiden Milz und Leber schwere Veränderungen.

Zur Ermittlung der tödlichen Gabe von Gallepulver verabreichten wir etwa das Vierfache der zuletzt angewandten Menge Frischgalle von 0,6 ccm. Wir mußten, um unter 1 ccm zu bleiben, eine Auflösung von Fel tauri depuratum siccum im Verhältnis 1 : 1 verwenden. 0,3 ccm davon entsprechen 0,15 g Fel tauri siccum oder 2,3 ccm frischer Galle unter Zugrundelegung des bereits erwähnten Wertes (6,5 g = 100 ccm Frischgalle).

Zum Versuche wurden 15 Tiere mit 0,3 ccm dieser Lösung angesetzt, von denen fünf nur Galle, fünf gleichzeitig 0,5 mg und die letzten fünf 0,75 mg Tl_2SO_4 erhielten. Von den fünf nur mit Galle gefütterten Mäusen waren vier bereits am nächsten Tage tot. Als pathologisch-anatomische Befunde kamen haemorrhagische Entzündungen des Magendarmkanals und Milzvergrößerung, Haemorrhagien der Pleuren und Anämie der Leber zur Beobachtung. Das überlebende Tier litt bis zu drei Tagen nach der Verabreichung an starken, blutigen Durchfällen, die zweifelsohne durch die Galle bewirkt wurden. Es ist klar, daß die zehn Tiere, bei denen zur Giftwirkung der hohen Gallengaben noch die des Thalliums dazukam, sämtlich unter blutigen Durchfällen, Dyspnoe, schweren Lähmungen und Krämpfen eingingen, und zwar starben von den zusätzlich mit 0,5 mg Tl_2SO_4 behandelten am nächsten Tag vier, nach zwei Tagen die letzte, von denen, die 0,75 mg erhalten hatten, waren drei am darauffolgenden Tage und je eines nach 3 und 5 Tagen tot.

Mit diesen Versuchen war zunächst gezeigt, wo ungefähr die tödliche Grenze bei reiner Galledarreichung liegt, und wir wandten uns nun wieder Mischungen kleinerer Gallemengen mit Tl zu und knüpften da an, wo wir die Versuche mit Frischgalle aufgegeben hatten. Wir hatten gesehen, daß mit 0,6 ccm Frischgalle und 0,5 mg Tl-Sulfat noch sämtliche Tiere am Leben blieben. Dieselbe Menge Galle wurde nun nochmals als 25 % Lösung von Fel tauri depuratum siccum gegeben (0,15 ccm), und diese Sättigung dann auch für alle weiteren Versuche beibehalten.

Dabei machten wir nun die überraschende Erfahrung, daß im Gegensatz zu unseren bisherigen Ergebnissen Galle in diesem Mischbereich die Giftwirkung des Tl nicht steigert, sondern abschwächt, und selbst tödliche Tl-Gaben zu entgiften vermag. Alle fünf Tiere, die mit 0,75 mg Tl und 0,15 ccm Gallelösung angesetzt worden waren, überlebten, genau so wie schon die mit 0,5 mg Tl und Frischgalle behandelten Tiere die Vergiftung überstanden hatten.

Dies veranlaßte uns, noch höhere, schon weit über der tödlichen Grenze liegende Tl-Dosen in unsere Versuche einzubeziehen. Wir prüften die Wirkung von 1 mg Tl mit der gleichbleibenden Gallenmenge. Hier gelang es uns nun allerdings nicht mehr, die Tiere zu retten. Bei der biologischen Aktivität des Tl ist das jedoch auch nicht verwunderlich, es ist schon als Erfolg zu verzeichnen, daß es uns glückte, Thalliumdosen, die gerade an der Grenze der tödlichen Gabe liegen, zu entgiften. Die mit 1 mg behandelten Mäuse zeigten schwere Durchfälle, und gingen nach zwei und drei Tagen zugrunde. Bei der Sektion wurden Entzündungen des Magendarmkanals, Nierenveränderungen, Milzvergrößerung und Leberschädigungen beobachtet.

Ebensowenig gelang es uns, durch Erhöhung der Gallengaben die Entgiftung noch weiter vorwärts zu treiben. Bei 0,2 ccm Gallelösung 1 + 3 setzten wir Versuchstiere mit 1 mg, 0,75 mg und 0,5 mg Tl_2SO_4 an. Die Tiere, die 1 mg bekommen hatten, starben sämtlich nach zwei und drei Tagen. Vorhergegangen waren Durchfälle, Lähmungen und Atembeschwerden. Auch die mit 0,75 mg behandelten Tiere zeigten Apathie, Lähmungen und Durchfälle und gingen ausnahmslos ein. Je eines war nach zwei, drei und fünf Tagen tot, zwei starben nach vier Tagen. Sogar von den Tieren mit 0,5 mg Tl erlagen noch zwei der Vergiftung, und zwar nach 2 und 4 Tagen, auch hier traten Durchfälle in Erscheinung. Nur drei von ihnen blieben am Leben.

Mit noch höheren Gallengaben nahm die Sterblichkeit immer mehr zu. Auf Einzelheiten soll hier nicht weiter eingegangen werden, eine Zusammenstellung sämtlicher Kombinationsversuche mit Galle und Thallium gibt Tabelle III.

Außerdem sind die Ergebnisse auch noch in Form der beigefügten graphischen Darstellung nach Loewe veranschaulicht. Sie besteht aus einem von 2 Koordinaten begrenzten Mischfeld, welches alle möglichen Mischungen zwischen Galle und Thallium in sich einschließt. Die darin besonders eingezeichneten Punkte bedeuten Einzelmischungen, welche von uns im Tierversuch mit je 5 Mäusen geprüft worden sind. Die ausgezogene Kurve stellt die tödliche Grenze dar, sie zerteilt das gesamte Mischfeld in 2 Bezirke: Alle Mischungen oberhalb der Kurve führen den Tod der Tiere herbei, alle Mischungen unterhalb werden vertragen. Zu ihrer Bewertung ist weiterhin noch eine gestrichelte Gerade eingezeichnet, welche die Todesgrenze für reines Tl-Sulfat kennzeichnet. Vergleichen wir nun den Verlauf der Kurve mit dieser Bezugslinie, so sehen wir, daß die tödliche Grenze im allgemeinen unterhalb liegt; mit anderen Worten, durch Gallebeimengung nimmt die Giftigkeit des Thalliums zu, nur in einem

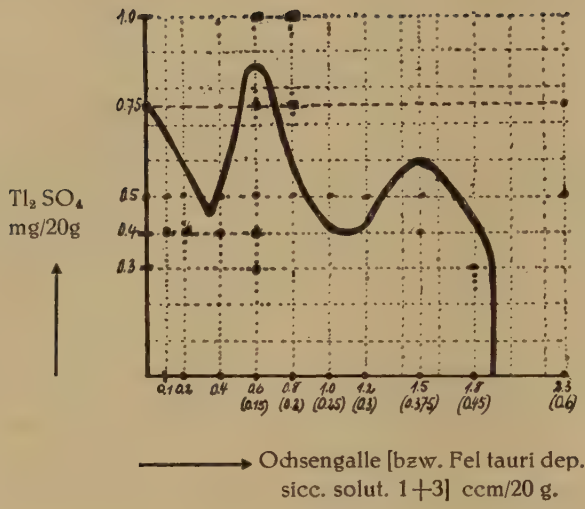
eng begrenzten Mischgebiet wird die Bezugslinie überschritten, d. h. in ganz bestimmten Dosen vermag die Galle, wie schon betont, zu entgiften.

Tabelle III.

Kombinationsversuche mit Galle.

Anzahl der Tiere	ccm Fel tauri dep. sicc. sol. 1+1 oral	ccm Fel tauri dep. sicc. sol. 1+3 oral	ccm frische Ochsengalle oral	Zwischenzeit	mg Tl_2SO_4 oral	Todesfälle in %	Tod nach durchschnittl. Tagen
5	—	—	0,1	15'	0,4	20	9
5	—	—	0,1	15'	0,5	—	—
5	—	—	0,2	—	—	—	—
5	—	—	0,2	15'	0,4	—	—
5	—	—	0,2	15'	0,5	40	3
5	—	—	0,4	—	—	—	—
5	—	—	0,4	15'	0,4	—	—
5	—	—	0,4	15'	0,5	60*	4
5	—	—	0,6	—	—	—	—
5	—	—	0,6	15'	0,3	—	—
5	—	—	0,6	15'	0,4	20	1
5	—	—	0,6	15'	0,5	—	—
5	—	0,15	= 0,6	—	—	—	—
5	—	0,15	= 0,6	15'	0,75	—	—
5	—	0,15	= 0,6	15'	1,0	100	2
5	—	0,2	= 0,8	—	—	—	—
5	—	0,2	= 0,8	15'	0,5	40	3
5	—	0,2	= 0,8	15'	0,75	100	4
5	—	0,2	= 0,8	15'	1,0	100	2
5	—	0,25	= 1,0	—	—	40	2
5	—	0,25	= 1,0	15'	0,5	80	2
5	—	0,3	= 1,2	—	—	20	1
5	—	0,3	= 1,2	15'	0,5	100	1
5	—	0,375	= 1,5	—	—	20	1
5	—	0,375	= 1,5	15'	0,4	20	2
5	—	0,375	= 1,5	15'	0,5	40	1
5	—	0,45	= 1,8	—	—	20	1
5	—	0,45	= 1,8	15'	0,3	20	2
5	0,3	= 0,6	= 2,3	—	—	80	1
5	0,3	= 0,6	= 2,3	15'	0,5	100	1
5	0,3	= 0,6	= 2,3	15'	0,75	100	2

*) Die Überlebenden zeigten als Ausdruck der Thalliumschädigung Haarausfall.



Wir sehen somit die Erwartungen, die uns bei Inangriffnahme unserer Versuche leiteten, im allgemeinen zwar bestätigt, aber ein ganz bestimmtes Mischverhältnis zeigt gerade entgegengesetzte Verhältnisse, und es erhebt sich damit die Frage, wie diese Entgiftung erklärt werden könnte. Man kann vielleicht daran denken, daß zwar auch hier zunächst eine vermehrte Aufnahme des Thalliums einsetzt, daß aber auch durch die aufgenommene Galle eine vermehrte Ausscheidung hervorgerufen wird, vor allem wahrscheinlich durch die Leber, indem die Gallenbestandteile zu verstärkter Cholerese mit Abscheidung des Thalliums anregen, womit eine Entlastung der übrigen Ausscheidungsstellen, nämlich der Darmschleimhaut und der Nieren, verbunden sein dürfte. Dies alles zusammen trägt vielleicht zu dem günstigen Ausgange bei.

Mit den höheren Gaben von Galle schlägt der Erfolg schnell in das Gegenteil um, vermutlich weil die eigene haemolysierende Giftwirkung der Galle sich bei diesen größeren Dosen immer mehr bemerkbar macht.

Die Frage, ob Galle auch beim Menschen therapeutisch sich mit Erfolg anwenden läßt, ist auf Grund unserer Versuche schwer zu beantworten; denn da sie nur bei einem ganz bestimmten Mischverhältnis eine Entgiftung in Aussicht stellen, und da es zweifelhaft bleibt, ob das optimale Mischverhältnis für den Menschen dasselbe ist wie für die Maus, muß man naturgemäß mit der klinischen Anwendung sehr vorsichtig sein, um den Zustand nicht umgekehrt zu verschlimmern. Es bedarf also hier zumindest noch weiterer Versuche.

4. Natriumthiosulfat.

Das letzte Mittel, das wir in den Kreis unserer Versuche einbezogen, war Thiosulfat. Es steht in dem Rufe, die Ausscheidung von Metallen, wie Arsen, Blei und Quecksilber aus dem Körper zu beschleunigen, und spielt eine erhebliche Rolle bei der Entgiftung dieser Stoffe.

Versuche, die von verschiedenen Autoren mit Thallium und Thiosulfat gemacht worden sind, lassen eine einheitliche Beurteilung vermissen. Es ist bereits ausgeführt worden, daß Munch, González Uruena und Buzzo, sowie russische Autoren erfolgreich mit Thiosulfat behandelten, und daß Buschke zur Fortsetzung dieser Versuche rät. Auch Poulsson erkennt in seinem Lehrbuche die Thiosulfatbehandlung ausdrücklich als beste an, während Hesse und Sapienza, wie schon erwähnt, Thiosulfat ablehnen.

Sapienza hat auch auf diesem Gebiet mannigfache Untersuchungen angestellt. Seine Versuche in vitro ergaben, daß Natriumthiosulfat aus Thallosalzlösungen Thallium-Thiosulfat ausfällt, das in überschüssigem Natriumthiosulfat wieder löslich ist. Jedoch mußte der Überschuß so groß sein, daß man ihn in vivo niemals zur Anwendung bringen kann. Eine Abscheidung von Thalliumsulfür aus dem Komplexsalz tritt nach Sapienza nicht ein, selbst nach längerer Zeit nicht. Reichlich vorhandenes Thiosulfat soll bei gleichzeitiger Anwesenheit von Chlorionen auch im Stande sein, die Bildung von Thallochlorid zu verhindern. Im Serum könnte Natriumthiosulfat in großen Mengen theoretisch also die Abscheidung von Thalliumchlorür verhindern, doch ist zu bedenken, daß die Fällungsbedingungen für Tl-Chlorid im Serum sowieso nicht sehr günstig sind. In vivo zeigt sich bei subkutaner Einspritzung einer Lösung von komplexem Natriumthallothiosulfat eine Abscheidung von Thalliumchlorür in der Umgebung der Einstichstelle. Wurde Thiosulfat Versuchstieren gespritzt, welche dann eine tödliche Thalliumdosis intravenös erhielten, so wurde dadurch die Widerstandsfähigkeit gegen Tl nicht erhöht. Auch Einspritzungen nach vorheriger Thalliumdarreichung konnten die tödliche Wirkung des letzteren nicht vermindern, sodaß Sapienza zu der Feststellung gelangt, daß ein chemisch oder physiologisch begründeter Antagonismus zwischen Tl-Salzen und Thiosulfaten nicht vorhanden ist.

In weiteren Versuchen stellte Sapienza, der eine etwaige Wirkung des Thiosulfats in einer Bildung von unlöslichem Thalliumsulfid sah, fest, daß das Sulfid, obwohl zwölfmal weniger löslich als Thallochlorid, in seiner Giftwirkung dem Chlorür gleich kam. Bei intravenöser Einspritzung von kolloidal gelöstem Thalliumsulfür am Kaninchen erwies es sich ebenso giftig wie Azetat. Subkutan eingespritzt, bildet Thallosulfid zunächst im Gewebe einen schwarzen Fleck, der allmählich verschwindet, es kommt also zur Aufnahme. Sapienza nimmt an, daß ähnlich dem Thallojodid das Sulfür bei intravenöser und subkutaner Einspritzung erst kolloidal, dann echt gelöst, weiter zu Sulfat oxydiert und durch die Chlorionen im Blut und Gewebe in Thallochlorid übergeführt wird.

Sapienza vertritt also die schon bei den Jodidversuchen erwähnte Ansicht, daß die löslichen Thalliumsalze im Tierkörper als Chlorid gefällt werden, auf welches dann Natriumthiosulfat nicht mehr einwirken kann, sodaß es als Gegengift wertlos ist. Nach ihm können subkutane oder intravenöse Natriumthiosulfatinjektionen die Thalliumvergiftung von Kaninchen und Meerschweinchen nicht beeinflussen. Thiosulfat vermag nach Sapienza weder die geringste tödliche Dosis einer Thalliumverbindung zu entgiften, noch die Lebensdauer nach der Giftdarreichung zu verlängern.

Im Widerspruch zu dieser Ansicht Sapienzas stehen die Empfehlungen verschiedener pharmazeutisch-chemischer Fabriken, so der Beiersdorf A.-G., Hamburg, und der I. G.-Bayer-Werke, Leverkusen, die in neuester Zeit ausdrücklich in das Indikationsgebiet für Natriumthiosulfat neben Arsen-, Blei-, Quecksilber- und Wismut- auch die Thalliumvergiftung einbeziehen.

Über die Wirkungsweise des Thiosulfats bei diesen Vergiftungen können sichere Angaben allerdings nicht gemacht werden. Bekannt ist, daß sich aus Thiosulfatlösungen beim längeren Stehen ein fein verteilter, weißer Niederschlag absetzt, der als Schwefel anzusehen ist. Diese Abspaltung von fast kolloidalem Schwefel, die bei Säurezusatz in verstärktem Maße eintritt, ist als Grund für die Reaktionsfähigkeit des Thiosulfats angesehen worden. So vertreten einige Forscher den Standpunkt, daß sich der Thiosulfatschwefel im Organismus mit den Metallen zu Metallsulfiden umsetzt, und empfehlen hohe Dosen von Thiosulfat bei vorgenannten Vergiftungen. Andere nehmen an, daß sich zunächst Metallthiosulfate bilden, die sich in die Metallsulfide umwandeln.

Schließlich wird die Bildung von Sulfiden, z. B. Bleisulfid, durch Thiosulfatzufuhr von manchen gänzlich abgelehnt. Vor allen Dingen ist auch der Einfluß des Schwefels und seiner Verbindungen auf den Stoffwechsel zur Erklärung der günstigen Erfolge herangezogen worden. Schwefel erhöht bekanntlich die Stoffwechselvorgänge im Körper, er fördert die Oxydationsprozesse und dürfte auch zu einer vermehrten Ausscheidung führen, verhält sich also ähnlich wie die Jodalkalien.

Wie dem auch sei, Erfolge mit Thiosulfat bei Metallvergiftungen, beispielsweise der Arsendermatitis, sind zweifelsfrei vorhanden, sodaß sich ein Versuch zur Entgiftung von Thallium durch Natriumthiosulfat empfiehlt, zumal die Ungefährlichkeit des Thiosulfats allgemein anerkannt ist.

Wenn wir uns die Begründungen ins Gedächtnis zurückrufen, die Sapienza zur Ablehnung des Thiosulfats veranlassen, so ist die Frage der Chlorürbildung ja oben schon ausführlich erörtert worden. An eine Ausfällung vermögen wir unter den von uns eingehaltenen Bedingungen nicht zu glauben. Der andere Einwand Sapienzas scheint uns ebenfalls einer Einschränkung zu bedürfen. Wie oben geschildert, verhält sich Jodthallium ebenso giftig wie ein lösliches Thalliumsalz, und wir stimmen mit Sapienza überein, wenn er der Ansicht ist, daß auch Schwefelthallium dieselbe Giftigkeit besitzt. Es erscheint uns indeß keineswegs gesichert, daß Thio-

sulfat tatsächlich das Thallium im Körper in Thallosulfid umwandelt.

Während wir für das Jodnatrium die Bildung von Thalliumjodür annehmen konnten, stehen wir hier, ähnlich wie beim Phosphat, auf dem Standpunkt, daß es im Tierkörper nicht zur Bildung von Schwefelthallium kommen dürfte, wenigstens nicht unter den Bedingungen, wie sie bei unseren Versuchen gegeben waren.

Die höchste Thiosulfatkonzentration, die überhaupt zur Anwendung gelangte, betrug 5 %. Das Thallium wurde als 0,15 % Sulfatlösung gegeben. Aus dieser Thalliumlösung (3 ccm) und 5 % Thiosulfatlösung (1 ccm) entstand in vitro beim Vermischen kein Niederschlag. Ebensowenig wurde nachträglich, selbst bei tagelangem Stehen, eine Abscheidung von Thalliumsulfür aus diesen Lösungen beobachtet. Dieser Versuch ahmt die Verhältnisse nach, wie sie bestenfalls in vivo denkbar wären, in Wirklichkeit ist wahrscheinlich im Körper mit unendlich viel geringeren Konzentrationen zu rechnen.

Zur Klarstellung der Frage hielten wir weitere Tierversuche daher für angebracht, und zwar gebrauchten wir zur Entgiftung 1 %, 2 % und 5 % Natriumthiosulfatlösungen. Wir mußten davon absehen, isotonische Lösungen zu verwenden, weil die Konzentration einer solchen (0,4 %) für unsere Zwecke zu gering war wegen der Wasserbelastung der Versuchstiere. Wir wählten ausschließlich die Form der subkutanen Darreichung, da wir an die Möglichkeit einer Fällung durch eine einmalige größere Gabe nicht glaubten, und da eine Eingabe durch die Schlundsonde wegen der Häufigkeit der Gaben nicht zweckmäßig war. Wir kamen damit zugleich der Anwendungsweise beim Menschen am nächsten.

Die ersten zehn Versuchstiere bekamen 1 mg bzw. 2 mg (1 % Thiosulfatlösung). Wir gingen dabei, wie folgt, vor. Zunächst gaben wir durch die Schlundsonde 0,75 mg Thallosulfat. Eine Stunde später erhielten die Mäuse die erste Einspritzung von 1 bzw. 2 mg, entsprechend 0,1 und 0,2 ccm 1 % Thiosulfatlösung, und am selben Tage eine weitere Injektion. An den darauffolgenden Tagen wurden den Tieren die obigen Mengen dreimal täglich gespritzt, sodaß ihnen also insgesamt 10 bzw. 20 mg Thiosulfat zugeführt wurden, verteilt auf jeweils 10 Einspritzungen.

Von den fünf mit je 1 mg behandelten Mäusen starben zwei bereits nach der neunten Injektion, also drei Tage nach der Thalliumzufuhr, eine weitere ging nach sieben Tagen zugrunde, sodaß also zwei die Vergiftung überstanden. Von den fünf mit der doppelten Dosis behandelten Tieren überlebten sogar drei ohne Schädigungen, zwei starben nach fünf und acht Tagen. Die Erscheinungen, unter denen die eingegangenen Tiere ante exitum zu leiden hatten, waren Lähmungen und Atemschädigungen, pathologisch-anatomisch schienen uns Darm- und Nierenveränderungen das Vergiftungsbild zu beherrschen.

Im Hinblick auf Sapienzas Stellungnahme war dies Ergebnis für uns recht ermutigend, insofern, als es gelang, mit 1 mg-Dosen tatsächlich 40 % und mit 2 mg-Gaben 60 % der Tiere zu retten und bei den toten wenigstens die Dauer des Überlebens zu verlängern.

Um unsere Befunde zu ergänzen und zu sichern, setzten wir nochmals 10 Mäuse mit 1 und 2 mg Thiosulfat an, mit der Änderung daß den Versuchstieren nicht dreimal, sondern nur zweimal täglich gespritzt wurde, sodaß die Behandlung entsprechend länger dauerte. Die erste Injektion erfolgte eine Stunde nach der Thalliumverabreichung, die zweite am Abend desselben Tages, an den vier folgenden Tagen wurde regelmäßig früh und abends eine Einspritzung vorgenommen.

Die Ergebnisse waren fast dieselben wie beim ersten Versuch. Von den mit 1 mg-Dosen behandelten Mäusen starben zwar vier, zwei während der Behandlung, zwei nach derselben, und nur eine überlebte. Dagegen überstanden von den 2 mg-Tieren vier die Tl-Vergiftung endgültig, und nur eine erlag. Bemerkenswert ist, daß ein Versuchstier eine deutliche Enthaarung zeigte, die sich im Bereich des Kopfes, der Brust und des Bauches ausbreitete.

Dieser günstige Ausfall gab uns Veranlassung, zu untersuchen, mit welcher Gabe von Thiosulfat therapeutisch die beste Wirkung zu erzielen ist. Wir erhöhten die Einzelgabe des Thiosulfats bei derselben Versuchsanordnung auf 3 mg. Es überlebten von den fünf Mäusen drei, zwei gingen nach der siebenten und achten Einspritzung, also vor Beendigung der Behandlung, ein.

Wir setzten nun die Dosis auf je 5 mg herauf, also eine ziemlich beträchtliche Menge, unter Beibehaltung der 2 % Lösung. Es blieben wiederum drei Tiere am Leben, die anderen zwei starben unter den bereits beschriebenen Erscheinungen, eines nach 2 Tagen, eines nach 6 Tagen.

Die Tiere, die mit einer noch höheren Dosis, nämlich 10 mg, gespritzt wurden, hatten denselben Prozentsatz an Überlebenden. Als Lösung wurde in diesem Falle eine 5 % genommen. Zwei Tiere gingen nach der fünften und achten Einspritzung zugrunde, also nach zwei und vier Tagen. Bei einer überlebenden Maus war eine leichte Alopezie am Halse sichtbar.

Weit ungünstiger fielen die Ergebnisse aus bei dem Versuche, höhere Thalliumdosen von 1 mg zu entgiften. Wir gaben das Thiosulfat wieder in der beschriebenen Weise, den erwähnten Lösungen und den Dosierungen von je 2, 3, 5 und 10 mg. Die Tiere gingen nämlich fast alle vor Beendigung der Behandlung ein, lebten allerdings durchschnittlich einen Tag länger als ohne Thiosulfat. Ein einziges Versuchstier überstand die Vergiftung, immerhin ein Erfolg der Thiosulfat-Therapie. Es bot allerdings am achten Tage nach der Tl-Zuführung ein typisches Vergiftungsbild mit Lähmungen und Ataxien und hatte beim Versuchsende 2 g an Gewicht eingebüßt, die Bewegungsstörungen waren aber geschwunden.

Eine Gesamtübersicht über alle geschilderten Thiosulfatversuche gibt nebenstehende Tabelle IV.

Tabelle IV.

Entgiftungsversuche mit Thiosulfat.

Anzahl der Tiere	mg Tl_2SO_4 oral	Thiosulfat				Todesfälle in %	Tod nach durchschn. Tagen
		Gehalt der Lösung in %	mg pro dosi subkutan	Anzahl der Injektionen pro die	bis zur Höchstmenge von mg		
5	0,75	1	1	3	10	60	4
5	0,75	1	1	2	10	80	5
5	0,75	1	2	3	20	40	7
5	0,75	1	2	2	20	20*	5
5	0,75	2	3	2	30	40	4
5	0,75	2	5	2	50	40	4
5	0,75	5	10	2	100	40*	3
5	1,0	1	2	2	20	100	3
5	1,0	2	3	2	30	80	4
5	1,0	2	5	2	50	100	3
5	1,0	5	10	2	100	100	3

An Hand dieser Tabelle kann abschließend über die Untersuchungen mit Natriumthiosulfat an der weißen Maus folgendes gesagt werden:

Wir besitzen im Thiosulfat tatsächlich ein wirksames Gegenmittel gegen Vergiftungen mit Thalliumsalzen. An einen chemischen Antagonismus zwischen Thallium und Thiosulfat vermögen wir aber nicht zu glauben. Wahrscheinlich ist unseres Erachtens die Wirkungsweise des Thiosulfats eine mehr physiologische, derart, daß durch den Schwefelgehalt des Thiosulfats eine Umstimmung des Stoffwechsels im Tierkörper erfolgt im Sinne einer Erhöhung der Verbrennungsvorgänge und damit auch der Ausscheidung.

Dieser Anschauung folgend, wurde die Entgiftung mit Natriumthiosulfat nicht durch einmalige große Gaben in Angriff genommen, sondern über einen längeren Zeitraum hin bei wiederholten häufigen Dosen. Als besonders zweckmäßig erweisen sich bei der Maus Dosierungen von 2 und 3 mg. Kleinere Gaben ergeben höhere Sterblichkeitsziffern, größere und größte verbessern insofern die Erfolge nicht, als die Dauer des Überlebens mit der Größe der Gaben sinkt. Schädigungen der Tiere sind bei der Ungefährlichkeit des Natriumthiosulfats auch bei gewaltigen Dosen von zweimal 10 mg täglich nicht beobachtet worden. Die entgiftende Wirkung des Thiosulfats ist wegen der außergewöhnlichen Giftwirkung, die Thalliumsalze im Körper entfalten, auf solche Thalliummengen beschränkt, die die letale Dosis nur wenig überschreiten.

Nach unseren erfolgreichen Versuchen an der weißen Maus scheint uns die therapeutische Anwendung von Thiosulfat bei Thalliumvergiftungen des Menschen hinreichend begründet. Die Darreichung in Form öfter zu wiederholender, intravenöser Einspritzungen von relativ großen Mengen halten auch wir nach unseren Versuchen für zweckmäßig.

*) Bei einem Teil der Überlebenden wurde Haarausfall beobachtet.

Zusammenfassung.

Versuche, tödliche Thalliumgaben an der weißen Maus zu entgiften, führten zu folgenden Ergebnissen:

1. Phosphat und Natriumjodid erwiesen sich peroral und subkutan als wirkungslos.
2. Galle wirkte je nach der Dosierung verschieden. In einem eng begrenzten Dosierungsgebiet vermag sie Thallium einwandfrei zu entgiften. In allen anderen Dosen war sie nicht nur wirkungslos, sondern steigerte sogar die Giftigkeit.
3. Thiosulfat hatte dagegen eine durchwegs günstige Wirkung, bei fortgesetzter subkutaner Anwendung trat Entgiftung ein.
4. Nach unseren Tierversuchen ist zur therapeutischen Anwendung beim Menschen also das Thiosulfat zu empfehlen. Die Gallenbefunde mahnen zur Vorsicht, da die Wirkung hier in außerordentlichem Maße von der Dosierung abhängig war.

Am Schluß meiner Arbeit möchte ich Herrn Privatdozent Dr. K. Pohle für die freundliche Überlassung des Themas und die überaus bereitwillige Förderung während der Bearbeitung meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Ferner danke ich Herrn Professor Dr. O. Geßner für das meiner Arbeit entgegengebrachte Interesse und die mir in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellten Hilfsmittel des Institutes.

LITERATUR.

Arzt, L. u. Zieler, K.: Die Haut- u. Geschlechtskrankheiten Bd. 3, S. 872, 1934.

Berde, K. v.: Derm. Wchschr. Bd. 86, S. 793, 1928.

Adler, A., in Bethe, A. — Bergmann, G. v. — Embden, G. — Ellinger, A.: Handb. d. norm. u. path. Physiol. Bd. 4, S. 800, 1929.

Bickel, L. u. Buschke, A.: Klin. Wschr. S. 679, 1932.

Bürgi, E., in A. Heffters—W. Heubners Handb. d. exp. Pharm. Bd. 3, Tl. 1, S. 356—58, S. 367—68, 1927.

Buschke, A.: Derm. Wschr. Bd. 87, S. 1833, 1928.

Buschke, A., Christeller, E., Löwenstein, L.: Klin. Wschr. S. 1088, 1927.

Buschke, A., Jacobsohn, F.: Dtsch. Med. Wschr. S. 859, 1922.

Buschke, A., Peiser, B.: Klin. Wschr. S. 2444, 1925; S. 977, 1926; S. 1249, 1932; S. 1290, 1932.

Buschke, A., Zondek, B., Bermann, L.: Klin. Wschr. S. 683, 1927.

Buzzo, A., Gandolfo, C. F.: Dtsch. Zschr. f. d. ges. ger. Med. Bd. 23, S. 26 ref., 1934.

Ciambellotti, E.: Ber. ü. d. ges. Physiol. u. exp. Pharm. Bd. 81, S. 651 ref., 1934.

Cooper, Z. K.: Endokrinologie Bd. 12, S. 63 ref., 1933.

Deutsch, J.: Klin. Wschr. S. 2052, 1929.

Faust, E. St., in A. Heffters — W. Heubners Handb. d. exp. Pharm. Bd. 2, Tl. 2, S. 1752—55, 1924.

Flury, F., in A. Heffters — W. Heubners Handb. d. exp. Pharm. Bd. 3, Tl. 3, S. 1739—43, 1934.

Gehe's Codex: S. 1264, 1933.

Geßner, O.: H. Fühners Slg. v. Vergftfl. Bd. 2 A, S. 23, 1931.

González Uruena, J.: Dtsch. Zschr. f. d. ges. ger. Med. Bd. 22, S. 18 ref., 1933.

Goroncy u. Berg, R.: Dtsch. Zschr. f. d. ges. ger. Med. Bd. 20, S. 215, 1933.

Hager's Handb. d. pharmaz. Praxis Bd. 1, S. 1236, 1925.

Heinichen, W.: H. Fühners Slg. v. Vergftfl. Bd. 2 A, S. 27, 1931.

Hesse, E., in A. Heffters — W. Heubners Handb. d. exp. Pharm. Bd. 3, Tl. 3, S. 2177—86, 1934.

Imsenezki, A.: Zbl. f. Hautkr. Bd. 28, S. 270, 1929.

Karrenberg, C. L.: H. Fühners Slg. v. Vergftfl. Bd. 3 C, S. 17, 1932.

Krsek, H.: Dtsch. Zschr. f. d. ges. ger. Med. Bd. 23, S. 115 ref., 1934.

Lewin, L.: Gifte u. Vergiftungen S. 314, S. 573, 1929.

Loewe, S. u. Muischnek, H.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 114, S. 313, 1926.

Merkel, H.: Dtsch. Zschr. f. d. ges. ger. Med. Bd. 13, S. 237, 1929.
Munch, J. C.: Dtsch. Zschr. f. d. ges. ger. Med. Bd. 24, S. 112 ref., 1935.
Munch, J. C.: H. Fühners Slg. v. Vergftfl. Bd. 4 A, S. 229, 1933.
Pohle, K.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 178, S. 109, 1935.
Poulsson, E.: Lehrb. d. Pharmakol. S. 515, 1934.
Rost, E., in A. Heffters—W. Heubners Handb. d. exp. Pharm. Bd. 3, Tl. 1, S. 417, 1927.
Sapienza, S.: Ber. ü. d. ges. Physiol. u. exp. Pharm. Bd. 76, S. 358 ref., 1934; Bd. 76, S. 757 ref., 1934; Bd. 78, S. 157 ref., 1934; Bd. 80, S. 151 ref., 1934; Bd. 80, S. 356 ref., 1934; Bd. 80, S. 711 ref., 1934; Bd. 84, S. 491 ref., 1935.
Sluyters, A.: H. Fühners Slg. v. Vergftfl. Bd. 1 A, S. 87 ref., 1930.
Standesgemeinschaft deutscher Apotheker: Spezialitätentaxe f. d. dtsch. Reich S. 1265, 1934.
Starkenstein, E., Langecker, H.: H. Fühners Slg. v. Vergftfl. Bd. 5 A, S. 117, 1934.
Vásárhelyi, J.: Endokrinologie Bd. 6, S. 382 ref., 1930.
Wieland, H. u. Sorge, H.: Zschr. f. phys. Chemie Bd. 97, S. 1, 1926.
Zumbusch, L. Ritter v.: Die Haut- u. Geschlechtskrankheiten S. 40, 1932.

LEBENSLAUF.

Geboren wurde ich, Paul Gerhart Urban, am 2. März 1908 zu Merseburg a. S. als zweiter Sohn des verstorbenen Rentmeisters Paul Urban und seiner Ehefrau Marie, geb. Dresdner. Ich bin arischer Abstammung und evangelischen Bekenntnisses sowie Deutscher Staatsangehöriger. In Merseburg besuchte ich drei Jahre die Mittelschule und neun Jahre das Domgymnasium. Hier bestand ich am 17. März 1926 die Reifeprüfung unter Befreiung vom Mündlichen.

Von 1926 bis 1928 in freiem Berufe tätig, begann ich mein medizinisches Studium im Wintersemester 1928/29 an der Universität in Köln. Es folgten ein Ostsemester in Königsberg und weitere vier vorklinische Semester in Halle. Während der Wintersemester 1931/32 und 1932/33 war ich beurlaubt. Am 20. April 1932 legte ich die ärztliche Vorprüfung in Halle ab und blieb dort noch ein klinisches Semester. Im Sommersemester 1933 ging ich nach Graz. Die übrigen drei klinischen Semester studierte ich wieder in Halle, wo ich am 13. Juli 1935 das ärztliche Staatsexamen bestand. An den Universitäten Königsberg, Graz und Halle widmete ich mich zugleich naturwissenschaftlichen, insbesondere chemischen Studien.

Mein praktisches Jahr verbrachte ich bisher an der Hautklinik und dem Pharmakologischen Institut der Universität Halle. Während meiner Ausbildungszeit an diesem Institut war ich vom 8. März bis 4. April 1936 zum Jungärzte-Lehrgang an der Führerschule der Deutschen Ärzteschaft in Alt-Rehse einberufen. Zur Zeit bin ich als Medizinalpraktikant an der Medizinischen Universitätsklinik zu Halle tätig.

Eduard Klinz Buchdruck-Werkstätten Halle (Saale), Dölauer Straße 14
Spezialdruckerei für wissenschaftliche Werke und Dissertationen